

β -Carbazolyl-(1)-acrylsäure-lactam (IX).

200 mg β -[1,2,3,4-Tetrahydro-carbazolyl-(1)]-propionsäure-lactam (VIII)¹⁾ wurden 24 Stunden in 5 cm³ absolutem Xylol mit 655 mg Chloranil unter Rückfluss gekocht. Nach Verdünnen mit Äther schüttelte man mit verdünnter Natronlauge und Wasser aus. Der neutrale Rückstand nach dem Verdampfen des Äthers wurde in Benzol-Lösung über 20 g Aluminiumoxyd (Aktivität I) chromatographiert. Aus den Äther-Eluaten erhielten wir 140 mg farblose Krystalle, welche aus Äther-Petroläther umkrystallisiert und dann im Hochvakuum sublimiert wurden, Smp. 135—136°.

3,654 mg Subst. gaben 10,992 mg CO₂ und 1,351 mg H₂O

C ₁₅ H ₉ ON	Ber. C 82,17	H 4,14%
	Gef. „ 82,09	„ 4,14%

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung von Hrn. W. Manser ausgeführt.

Organisch-chemisches Laboratorium der
Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

46. Über Gallensäuren und verwandte Stoffe.

(42. Mitteilung²⁾).

3 β , 12 α -Dioxy-ätio-cholen-(5)-säure³⁾

von R. Jeanloz, D. A. Prins und J. von Euw.

(21. XII. 46.)

Für synthetische Versuche wurde die im Titel genannte Säure (XVII) benötigt. Sie wurde aus 3-Keto-12 α -acetoxy-ätio-cholen-(4)-säure-methylester (I)⁴⁾ nach einem kürzlich von Reich und Lardon⁵⁾ ausgearbeiteten Verfahren bereitet. Der Methylester (I) wurde in das Enolacetat (II) übergeführt, das sich schlecht reinigen liess und daher zweckmässig in rohem Zustand sofort mit Bromacetamid umgesetzt wurde, wobei der bromierte Ester (III) in Krystallen erhalten werden konnte. Beim Kochen von (III) mit methylalkoholischer Salzsäure entstand der 3,6-Diketo-12 α -acetoxy-ätio-allo-cholensäure-methylester (V), der ausgezeichnet krystallisierte. Für seine präparative Bereitung ist es daher nicht notwendig, die Zwischenstufen (II) und (III) zu reinigen. In einem Falle wurde aus (III) bei der Behandlung mit methanolischer Salzsäure nicht (V), sondern das Dimethyl-acetal (IV) erhalten, das sich aber durch Erwärmen mit 80-proz. Essigsäure leicht in (V) überführen liess. Durch Verseifung, Methylierung und

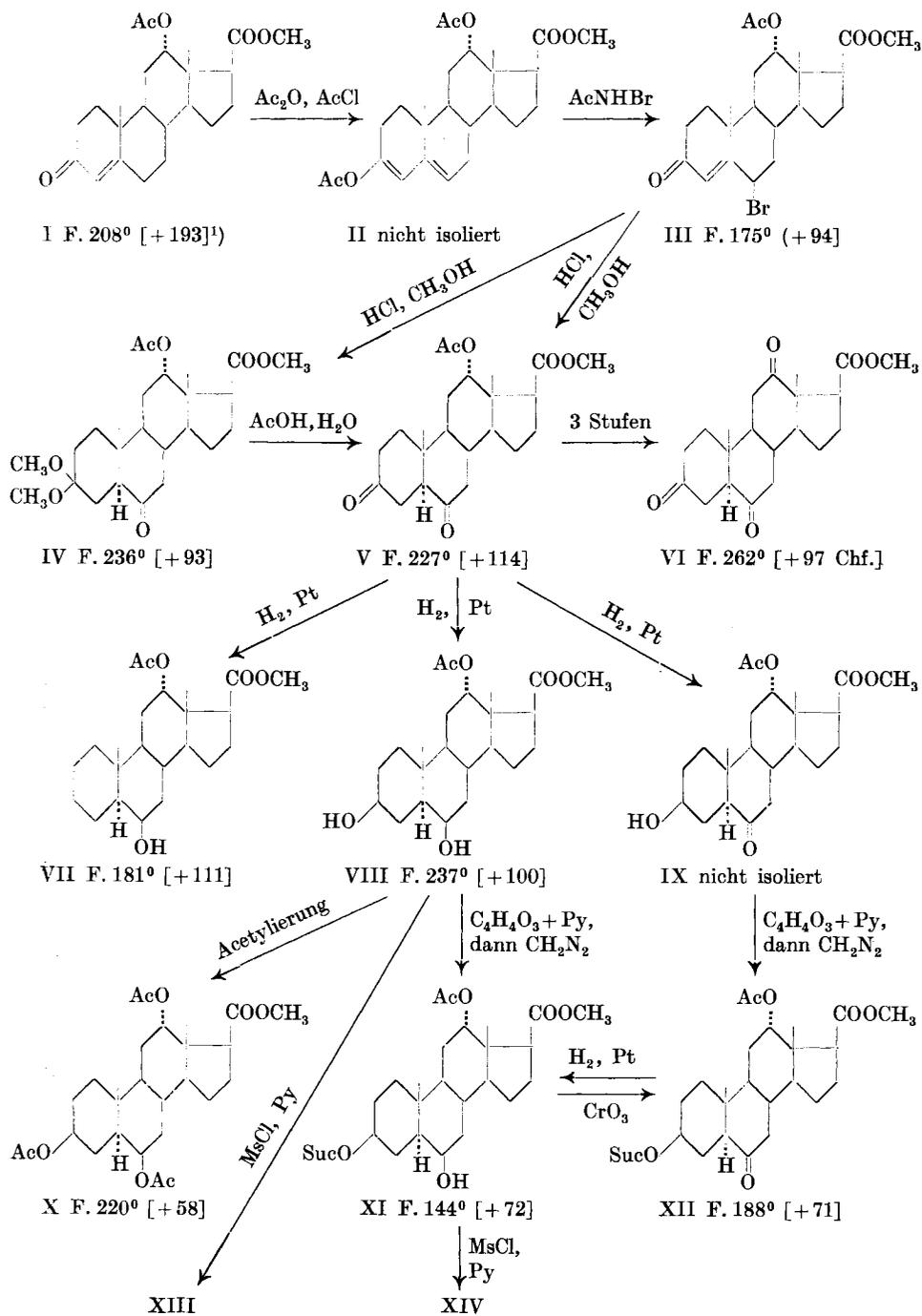
¹⁾ Soc. 1937, 944.

²⁾ 41. Mitteilung: E. Berner, T. Reichstein, Helv. 29, 1374 (1946).

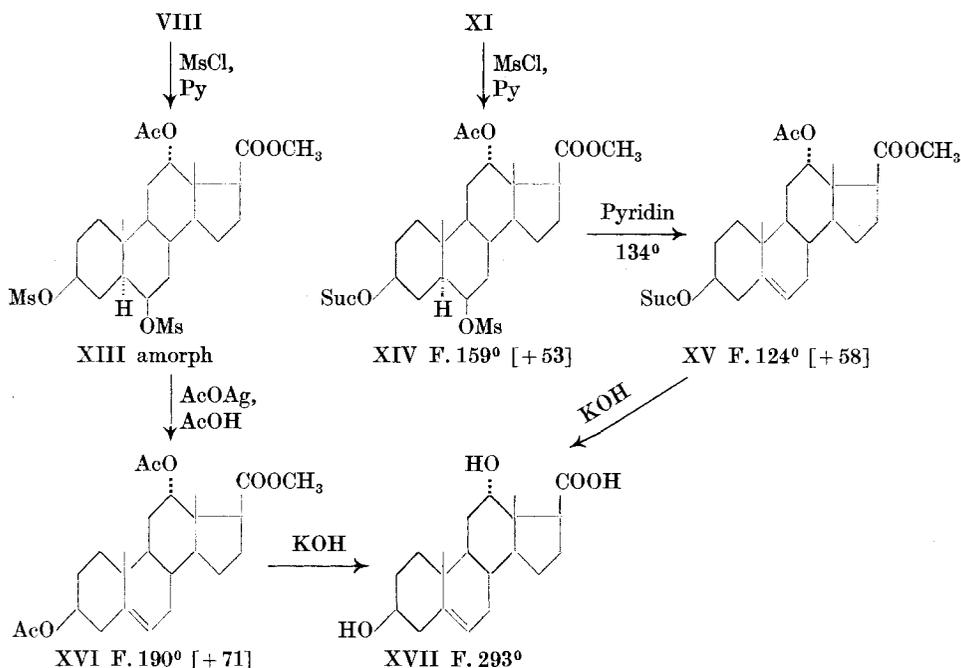
³⁾ Zur Nomenklatur bezügl. der Substituenten in 12-Stellung vgl. M. Sorkin, T. Reichstein, Helv. 29, 1218 (1946).

⁴⁾ J. von Euw, T. Reichstein, Helv. 29, 654 (1946); beschrieben als 3-Keto-12 β -acetoxy-ätio-cholen-(4)-säure-methylester.

⁵⁾ H. Reich, A. Lardon, Helv. 29, 671 (1946).



¹⁾ J. von Euw, T. Reichstein, Helv. 29, 654 (1946).



Ac = $\text{CH}_3\text{CO}-$; Suc = Monomethyl-succinyl = $\text{CH}_3\text{OCO}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CO}-$; Ms = Mesityl = $\text{CH}_3\cdot\text{SO}_2-$; Py = Pyridin. Die Zahlen in eckigen Klammern geben die auf ganze Grade auf- oder abgerundete spez. Drehung für Na-Licht in folgenden Lösungsmitteln an: ohne Angabe = Aceton, Chf. = Chloroform.

Oxydation wurde aus dem Diketo-ester (V) der 3,6,12-Triketo-ätiolcholeinsäure-methylester (VI) gewonnen.

Bei der nun folgenden Hydrierung von (V) erwies sich die verwendete Menge des Katalysators als ausschlaggebend für die Erzielung einer guten Ausbeute an 3,6-Diol (VIII). Am besten hydriert man mit wenig Platinoxid in Eisessig, wobei die Wasserstoffaufnahme allerdings erst nach 20 Stunden völlig beendet ist. Das Reaktionsprodukt besteht in diesem Falle dafür zur Hauptsache aus (VIII) und enthält nur wenig eines Nebenproduktes, das sich als 6 β -Oxy-12 α -acetoxy-allo-ätiolcholeinsäure-methylester (VII) erwies. Bei Verwendung von viel Platinoxid verläuft die Hydrierung sehr rasch, doch tritt das Nebenprodukt (VII) in einer Ausbeute bis zu 38% auf. Dagegen erhält man wieder vorwiegend das gewünschte Diol (VIII), wenn man zuerst nur mit wenig Katalysator hydriert und eine grössere Menge erst nach Aufnahme von etwa 1 Mol H_2 zusetzt. Es scheint somit, dass die aus der Keto-Gruppe entstandene Hydroxyl-Gruppe gegen weitere Hydrierung stabil ist. Aus dem Reaktionsgemisch liess sich zwar das 3,6-Diol (VIII) zu einem grossen Teil durch direkte Krystallisation abtrennen und durch sein kryst. Triacetat (X) charakterisieren. Vorteilhaft geschieht die Aufarbeitung jedoch so, dass das

Rohprodukt mit Bernsteinsäure-anhydrid und Pyridin verestert und das Reaktionsgemisch in saure und neutrale Anteile getrennt wird. Die sauren Anteile werden dann mit Diazomethan methyliert und liefern den 3-Monobernsteinsäure-dimethylester (XI), während die neutralen Anteile zur Hauptsache das Desoxy-Derivat (VII) enthalten. Bricht man die Hydrierung von (V) nach Aufnahme von weniger als der berechneten Menge H_2 ab, so erhält man nach der Succinylierung und Methylierung ein Gemisch der Monobernsteinsäure-diester (XI) und (XII), das entweder chromatographisch getrennt oder einer nochmaligen Hydrierung unterworfen werden kann. Im letzteren Falle wurde nur (XI) als Endprodukt isoliert. Dieser Stoff entstand auch bei der Succinylierung von reinem (VIII). Bei der Oxydation mit CrO_3 in Eisessig ging er in (XII) über, woraus sich dessen Konstitution ergibt.

Die Umwandlung des Succinats (XI) in den Δ^5 -ungesättigten Methylester (XV) wurde über das gut kristallisierte Mesylat (XIV) durchgeführt. Alkalische Verseifung von (XV) gab die gesuchte Säure (XVII). Schliesslich konnte auch aus dem Dioxy-ester (VIII) durch Mesylierung das amorphe Dimesylat (XIII) und aus diesem durch Kochen mit Silberacetat in Eisessig der $3\beta,12\alpha$ -Diacetoxy-ätio-cholen-(5)-säure-methylester (XVI) bereitet werden, der bei alkalischer Verseifung ebenfalls in (XVII) überging. Die räumliche Anordnung der Hydroxylgruppen in 3- und 6-Stellung ist bei den hier beschriebenen Stoffen nicht direkt bewiesen und stützt sich lediglich auf früher beschriebene analoge Reaktionen¹⁻⁵.

Die Ausbeute an (XVII) aus (I) betrug über (XIV) ca. 24 %, über (XIII) ca. 14 %. Die Teilausbeuten betragen: (I) \rightarrow (V) ca. 50 %, (V) \rightarrow (XI) ca. 68 %, (XI) \rightarrow (XIV) ca. 85 %, (XIV) \rightarrow (XV) ca. 90 %, (XV) \rightarrow (XVII) ca. 94 %, (V) \rightarrow (VIII) ca. 54 %, (VIII) \rightarrow (XVI) ca. 55 %, (XVI) \rightarrow (XVII) ca. 92 %.

Wir danken Hrn. Prof. T. Reichstein bestens für sein dieser Arbeit entgegengebrachtes Interesse und Hrn. Dr. H. Reich für wertvolle Hilfe bei Abfassung des Manuskripts. Ferner sind wir der Ciba A.G., Basel, für die Unterstützung dieser Arbeit ebenfalls sehr zu Dank verpflichtet. R. Jeanloz dankt der Stiftung für Stipendien auf dem Gebiete der Chemie für ein Stipendium.

Experimenteller Teil.

Alle Schmelzpunkte sind auf dem Kofler-Block bestimmt und korrigiert; Fehlergrenze $\pm 2^\circ$. Wenn nichts anderes erwähnt, wurden die Substanzproben zur Analyse 1—2 Std. im Hochvakuum bei 80—100° getrocknet, zur Drehung ebenso bei 60°. Übliche Aufarbeitung bedeutet: Waschen mit verd. HCl (für CrO_3 -Oxydationen mit verd. H_2SO_4), verd. Na_2CO_3 -Lsg. und H_2O , Trocknen über Na_2SO_4 und Eindampfen.

¹) R. E. Marker, J. Krueger, Am. Soc. **62**, 79 (1940).

²) Pl. A. Plattner, W. Lang, Helv. **27**, 1872 (1944).

³) H. Reich, A. Lardon, Helv. **29**, 671 (1946).

⁴) J. von Euw, T. Reichstein, Helv. **29**, 1913 (1946).

⁵) T. Reichstein, H. Reich, „The Chemistry of the Steroids“, Ann. Rev. Biochemistry **15**, 155 (1946).

3-Keto-12 α -acetoxy-ätio-cholen-(4)säure-methylester (I).

Dieser Ester wurde nach von Euw und Reichstein¹⁾ bereitet, jedoch ohne Isolierung des 4-Brom-Derivates. Nach der Bromierung wurde im Vakuum eingedampft, neutral gewaschen und das Rohprodukt mit Pyridin im Einschlussrohr 20 Minuten im Xyloldampfbad (Sdp. 134°) erhitzt. Aus 35,22 g gesättigtem Keton wurden 15,7 g Δ^4 -Keton erhalten (= 45%), aus den Mutterlaugen durch Chromatographie noch 0,55 g, total 16,25 g = 46%. Smp. 206—210°. Die spez. Drehung betrug $[\alpha]_D^{18} = +192,8^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1,712 in Aceton).

17,280 mg Subst. zu 1,0094 cm³; l = 1 dm; $\alpha_D^{18} = +3,30^\circ \pm 0,03^\circ$

6-Brom-3-keto-12 α -acetoxy-ätio-cholen-(4)-säure-methylester (III).

1 g Δ^4 -3-Keto-ester (I), über Phosphorpentoxyd getrocknet, wurde mit 5,6 cm³ Acetanhydrid und 8,4 cm³ Acetylchlorid 4,5 Std. unter Rückfluss gekocht (CaCl₂-Verschluss). Eindampfen im Vakuum gab einen dickflüssigen, teilweise kryst. Rückstand (II), der sofort in 40 cm³ Aceton gelöst und innert 5 Minuten mit einer Lösung von 1,1 g Bromacetamid, 1 g Natriumacetat-trihydrat und 1,1 cm³ Eisessig in 20 cm³ Wasser versetzt wurde. Nach einer Std. wurde das Aceton im Vakuum abgedampft, worauf Krystalle ausfielen, die in Chloroform-Äther aufgenommen wurden. Die übliche Aufarbeitung lieferte ein Produkt, das aus Äther-Petroläther in flachen Prismen vom Smp. 172—177° (Zers.) krystallisierte. Die Hauptmenge der Krystalle und die Mutterlauge wurden sofort weiterverarbeitet (siehe unten). Eine Probe wurde nochmals aus Äther-Petroläther umkrystallisiert und gab flache Prismen vom Smp. 175—177° (Zers.). Die spez. Drehung betrug $[\alpha]_D^{15} = +93,7^\circ \pm 2^\circ$ (c = 0,961 in Aceton).

9,692 mg Subst. zu 1,0094 cm³; l = 1 dm; $\alpha_D^{15} = +0,90^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde 1 Std. im Hochvakuum bei 60° getrocknet.

3,850 mg Subst. gaben 8,420 mg CO₂ und 2,404 mg H₂O (E. T. H.)

5,533 mg Subst. gaben 2,135 mg AgBr (E. T. H.)

C ₂₃ H ₃₁ O ₅ Br (476,40)	Ber. C 59,10	H 6,69	Br 17,10%
	Gef. ,, 59,68	,, 6,99	,, 16,42%

3, 6-Diketo-12 α -acetoxy-ätio-allo-cholansäure-methylester (V).

a) Aus rohem (III). Die Hauptmenge des Bromids (Krystalle und Mutterlaugen) aus 1 g (I) wurde in 30 cm³ Methanol gelöst, 1 cm³ konz. HCl zugegeben, über Nacht stehen gelassen und noch 2½ Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Zusatz von Wasser wurde das Methanol im Vakuum entfernt, die Suspension mit Chloroform-Äther ausgeschüttelt und die Auszüge mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand ergab 580 mg Krystalle und 490 mg Mutterlauge. Die Krystalle stellten das rohe Diketon (V) dar. Zweimaliges Umkrystallisieren aus Aceton-Äther-Petroläther lieferte 395 mg flache Nadeln vom Smp. 223—228° und 185 mg kryst. Mutterlauge. Zur Analyse wurde eine Probe bei 0,01 mm und 190—220° Badtemperatur sublimiert und aus Aceton-Äther-Petroläther umkrystallisiert. Smp. 227—229°. Die spez. Drehung betrug $[\alpha]_D^{16} = +114,4^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1,670 in Aceton).

16,852 mg Subst. zu 1,0094 cm³; l = 1 dm; $\alpha_D^{16} = +1,79^\circ \pm 0,02^\circ$

Unmittelbar vor der Verbrennung wurde 4 Std. im Hochvakuum bei 100° nachgetrocknet.

3,609 mg Subst. gaben 9,023 mg CO₂ und 2,571 mg H₂O (E. T. H.)

C ₂₃ H ₃₂ O ₆ (404,49)	Ber. C 68,29	H 7,97%
	Gef. ,, 68,23	,, 7,97%

¹⁾ Helv. **29**, 654 (1946).

Die vereinigten Mutterlaugen (675 mg) wurden mit 10 cm³ Eisessig und 3,5 cm³ Wasser 30 Min. leicht gekocht. Dann wurde im Vakuum eingedampft und der gut getrocknete Rückstand mit 4 cm³ Pyridin und 2,5 cm³ Acetanhydrid über Nacht bei Zimmertemperatur und dann noch 1 Std. bei 60° nachacetyliert. Nach Eindampfen im Vakuum wurde mit Äther aufgenommen. Die übliche Aufarbeitung gab noch 125 mg (V) vom Smp. 225—230°. Totalausbeute an reinem (V) 520 mg (= 50%, ber. auf (I)). Die Chromatographie der Mutterlaugen lieferte nur schwer zu trennende, aber teilweise kryst. Nebenprodukte, die nicht näher untersucht wurden. Diese Mutterlaugen enthalten selten mehr als noch 10% (V).

b) Aus kryst. (III). 250 mg Bromid (III) vom Smp. 175—177° wurden wie oben mit 1-proz. HCl in Methanol behandelt. Durch direkte Krystallisation wurden 70 mg (V) vom Smp. 214—230° erhalten. Die Mutterlauge wurde wieder mit Essigsäure gekocht und nachacetyliert und lieferte nach Chromatographie noch 30 mg (V) vom Smp. 215—226°. Totalausbeute 100 mg = 47%.

3, 6-Diketo-12 α -acetoxy-ätio-allo-cholansäure-methylester-dimethyl-acetal-(3) (IV).

Bei einem Versuch mit 4 g (I) wurde das Zwischenprodukt (III) mit 1-proz. methanolischer HCl während 2 Std. unter Rückfluss erhitzt und die Lösung über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen. Nach Zugabe von Wasser und Verjagen des Methanols im Vakuum fielen reichlich Krystalle aus, die abgenutscht und wieder acetyliert wurden. Das wässrige Filtrat wurde mit Äther ausgezogen, die Auszüge mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde ebenfalls acetyliert.

Die kryst. Fraktion lieferte aus Aceton-Äther-Petroläther Prismen vom Smp. 230—236°, die bei der Mischprobe mit (V) eine Schmelzpunktserniedrigung gaben (215—220°). Die *Beilstein*-Probe auf Halogen war negativ. Zur Reinigung wurde nochmals aus den gleichen Lösungsmitteln umkrystallisiert: Smp. 236—238°. Die spez. Drehung dieser Subst. (IV) betrug $[\alpha]_D^{18} = +93,2^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,815$ in Aceton).

8,228 mg Subst. zu 1,0094 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{18} = +0,76^\circ \pm 0,02$

Zur Analyse wurde $\frac{1}{2}$ Std. im Hochvakuum bei 100° getrocknet.

3,770 mg Subst. gaben 9,266 mg CO₂ und 2,884 mg H₂O (E. T. H.)

C ₂₅ H ₃₈ O ₇ (450,55)	Ber. C 66,63	H 8,50%
	Gef. „ 67,08	„ 8,56%

Die Ausbeute betrug 1,29 g (= 28%) vom Smp. 230—236° und 250 mg (= 5%) kryst. Mutterlauge, die zur Hauptsache auch aus (IV) bestand. Die durch Ätherextraktion erhaltene acetylierte Fraktion wog 2,63 g. Hieraus konnten durch Krystallisation 635 mg (= 15%) (V) vom Smp. 224—230° erhalten werden. Totalausbeute = 48%.

3, 6-Diketo-12 α -acetoxy-ätio-allo-cholansäure-methylester (V) aus (IV).

1,21 g Dimethyl-acetal (IV) vom Smp. 230—236° wurden in 48 cm³ 80-proz. Essigsäure 15 Minuten unter Rückfluss gekocht. Dann wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand dreimal mit Benzol abgedampft, bis der Essig-Geruch verschwunden war. Der Rückstand lieferte durch Umkrystallisieren aus Aceton-Äther-Petroläther 1,07 g (= 97%) (V) vom Smp. 225—228°.

3, 6, 12-Triketo-ätio-allo-cholansäure-methylester (VI).

(Dieser Versuch wurde von Herrn Dr. A. Lardon ausgeführt.)

50 mg 3,6-Diketo-12 α -acetoxy-ätio-allo-cholansäure-methylester (V), Smp. 227—229°, wurden mit 100 mg KOH in 4 cm³ Methanol $\frac{1}{2}$ Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Zusatz von Wasser wurde das Methanol im Vakuum entfernt, mit HCl angesäuert und ausgeäthert. Die mit Wasser gewaschenen und getrockneten Ätherlösungen wurden eingengt und mit ätherischer Diazomethanlösung versetzt. Die übliche Aufarbeitung

lieferte 44 mg Rohprodukt, das in 0,5 cm³ Eisessig gelöst und mit 0,5 cm³ 2-proz. CrO₃-Eisessig-Lösung versetzt wurde. Nach 6 Std. wurde wie gewöhnlich aufgearbeitet. Aus Aceton-Äther wurden 21 mg (VI) in Form von Nadeln vom Smp. 262—265° erhalten. Die spez. Drehung betrug $[\alpha]_D^{17} = +96,6^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1,499$ in Chloroform).

15,206 mg Subst. zu 1,0141 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{17} = +1,45^\circ \pm 0,01^\circ$

3,799 mg Subst. gaben 9,76 mg CO₂ und 2,67 mg H₂O (F. W.)

C₂₁H₂₈O₅ (360,43) Ber. C 69,98 H 7,83%
Gef. „ 70,11 „ 7,87%

3β, 6β-Dioxy-12α-acetoxy-ätio-allo-cholansäure-methylester (VIII) und Nebenprodukt (VII) aus (V).

Hydrierung mit viel Platin.

995 mg 3,6-Diketon (V) vom Smp. 228—231° wurden mit 200 mg PtO₂ · H₂O in 15 cm³ Eisessig unter Normaldruck hydriert; nach ½ Std. war die H₂-Aufnahme beendet. Verbrauch: 165 cm³ (ber. 148 cm³). Nach dem Filtrieren wurde im Vakuum zur Trockne gebracht und der Rückstand 2mal mit Benzol abgedampft. Durch Umkrystallisieren aus Aceton-Äther-Petroläther wurden erhalten: 1) 540 mg feine Nadeln, Smp. 230—236° (fast reines Diol [VIII]); 2) 45 mg Rhomben, Smp. 175—180° (unreines [VII]); 3) 170 mg Prismen, Smp. 200—215° (unreines [VIII]) und 4) 85 mg hexagonale Platten, Smp. 167—175°. Die letzte Mutterlauge wog 200 mg und war amorph.

Die Fraktion 1) wurde aus Aceton-Äther umkrystallisiert und gab das reine Diol (VIII) in Nadeln vom Smp. 237—239°. Die spez. Drehung betrug $[\alpha]_D^{19} = +99,8^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,912$ in Aceton).

9,200 mg Subst. zu 1,0094 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{19} = +0,91^\circ \pm 0,02^\circ$

3,770 mg Subst. gaben 9,326 mg CO₂ und 3,000 mg H₂O (E. T. H.)

C₂₃H₃₆O₆ (408,52) Ber. C 67,62 H 8,88%
Gef. „ 67,50 „ 8,90%

Die Fraktionen 2) und 4) waren nach Mischprobe identisch. Aus Äther-Petroläther umkrystallisiert ergaben sie das 3-Desoxy-Derivat (VII) in Form flacher Prismen vom Smp. 181—183°, das aus der Schmelze in charakteristischen Rhomben wieder krystallisierte. Die spez. Drehung betrug $[\alpha]_D^{16} = +110,7^\circ \pm 4^\circ$ ($c = 0,515$ in Aceton).

5,200 mg Subst. zu 1,0094 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{16} = +0,57^\circ \pm 0,02^\circ$

3,107 mg Subst. gaben 7,996 mg CO₂ und 2,502 mg H₂O (E. T. H.)

C₂₃H₃₆O₅ (392,52) Ber. C 70,37 H 9,25%
Gef. „ 70,23 „ 9,01%

Die Fraktion 3), die Mutterlaugen der Fraktionen 2) und 4), sowie die 200 mg amorphe Mutterlauge wurden, wie unten beschrieben, succinyliert. Das nicht reagierende (VII) fand sich nach dieser Operation in der Neutralfraktion in weitgehend reinem Zustand.

3β-Succinoxy-6β-oxy-12α-acetoxy-ätio-allo-cholansäure-dimethylester (XI).

a) aus (VIII).

350 mg 3β, 6β-Dioxy-12α-acetoxy-ätio-allo-cholansäure-methylester (VIII) vom Smp. 230—236° und 600 mg Bernsteinsäure-anhydrid wurden zweimal mit abs. Benzol abgedampft, dann mit 5 cm³ Pyridin 48 Std. bei Raumtemperatur stehen gelassen und noch 2 Std. auf 100° erhitzt. Nach Eindampfen im Vakuum und Aufnehmen mit Äther lieferte die übliche Aufarbeitung nur 15 mg Neutralfraktion. Die Säuren wurden mit ätherischer Diazomethanlösung methyliert, das Produkt in Äther gelöst, über Kohle

filtriert und eingeengt. Der Ester (XI) krystallisierte in Plättchen vom Smp. 144—146° (Ausbeute 410 mg = 92%, bzw. 95% unter Abrechnung der 15 mg Neutralteile). Die spez. Drehung betrug $[\alpha]_D^{20} = +71,8^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,002$ in Aceton).

10,116 mg Subst. zu 1,0094 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{20} = +0,72^\circ \pm 0,02^\circ$

3,780 mg Subst. gaben 8,890 mg CO₂ und 2,757 mg H₂O (E. T. H.)

C₂₈H₄₂O₉ (522,62) Ber. C 64,35 H 8,10%

Gef. „ 64,18 „ 8,17%

b) aus (V) (Hydrierung mit wenig Platin)¹⁾.

1,62 g Diketon (V) vom Smp. 228—231° wurden mit 49 mg PtO₂ · H₂O in 30 cm³ Eisessig hydriert. Nach 14 Stunden betrug die Wasserstoff-Aufnahme 230 cm³ (ber. 188 cm³). Es wurde vom Platin abfiltriert, das Filtrat im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Äther aufgenommen und die Ätherlösung neutral gewaschen, getrocknet und abgedampft. Der Rückstand wurde im Hochvakuum gut getrocknet und mit 3,6 g Bernsteinsäure-anhydrid und 16 cm³ Pyridin 3¼ Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Nach Eindampfen im Vakuum wurde der Rückstand mit Chloroform-Äther aufgenommen und in neutrale und saure Anteile getrennt. Das Neutralprodukt betrug nur 170 mg und enthielt zur Hauptsache das Desoxy-Derivat (VII) (siehe unten). Die sauren Anteile wurden sogleich mit Diazomethan methyliert und lieferten 2,07 g rohen 3-Monobernsteinsäure-dimethylester (XI). Durch Umkrystallisieren aus Äther wurden 1,19 g Plättchen vom Smp. 143—146° erhalten, die für die folgende Umsetzung genügend rein waren. Die krystallinen Mutterlaugen wurden nun nochmals mit Platinoxyd in Eisessig hydriert, doch wurde nur noch wenig Wasserstoff aufgenommen. Die übliche Aufarbeitung gab nach Umkrystallisieren aus Aceton-Äther noch etwas Ester (XI) vom Smp. 144—146°. Durch Chromatographie der Mutterlaugen wurde noch eine kleine Menge derselben Reinheit gewonnen. Andere Stoffe konnten bei dieser Aufarbeitung nicht aufgefunden werden.

In einem weiteren Versuch wurden 810 mg (V) in 16 cm³ Eisessig mit 49 mg Platinoxyd hydriert. Nach 1½ Stunden wurden 245 mg Katalysator zugefügt und noch 15 Stunden weiterhydriert. Die wie oben durchgeführte Aufarbeitung gab 135 mg Neutralprodukt (zur Hauptsache Desoxy-Derivat [VII], siehe unten) und 970 mg rohen Monobernsteinsäure-dimethylester (XI). Daraus 590 mg Plättchen vom Smp. 144—146°. Im günstigsten Falle betrug die Ausbeute an (XI) aus (V) 68%.

Neutralprodukt. 750 mg Neutralprodukt aus mehreren Ansätzen (Hydrierung und anschließende Succinylierung) wurden an 22,5 g Al₂O₃ chromatographiert. Die ersten mit Petroläther-Benzol eluierten Fraktionen gaben 135 mg Gemisch von mindestens 3 Stoffen, das nicht mehr untersucht wurde. Zwei weitere mit Petroläther-Benzol 1:4 und 1:9 eluierte Fraktionen (27 mg) lieferten nach Umkrystallisieren aus Aceton-Äther 17 mg 6-Keto-12 α -acetoxy-ätio-allo-cholansäure-methylester vom Smp. 202—203° (siehe unten). Mit Benzol und Benzol-Äther-Gemischen bis 8% Äther wurden 370 mg eluiert, nach Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther 330 mg 3-Desoxy-Derivat (VII) vom Smp. 180—181°. Die mit weiteren Benzol-Äther-Gemischen, reinem Äther und mit Äther unter Zusatz von wenig Chloroform-Methanol-Essigester 1:1:1 eluierten Fraktionen wogen ca. 100 mg und stellten ein Gemisch mehrerer Stoffe dar, die nicht identifiziert werden konnten. Schliesslich wurden noch 18 mg Material eluiert, das aus Aceton-Äther umkrystallisiert 8 mg 3 β , 6 β -Dioxy-12 α -acetoxy-ätio-allo-cholansäure-methylester (VIII) (feine Nadeln) vom Smp. 238—239° gab.

6-Keto-12 α -acetoxy-ätio-allo-cholansäure-methylester aus (VII).

150 mg 6 β -Oxy-12 α -acetoxy-ätio-allo-cholansäure-methylester (VII) vom Smp. 180—181° wurden in 1 cm³ Eisessig gelöst, mit 2,25 cm³ 2-proz. CrO₃-Eisessig-Lösung versetzt und 24 Std. bei 20° stehen gelassen. Die übliche Aufarbeitung gab 145 mg Neutral-

¹⁾ Beste präparative Methode.

produkt, das aus wenig Aceton-Äther krystallisierte. Rohrer Smp. 197—201°. Nach Umkrystallisieren aus Aceton wurden rhombische Plättchen und Prismen vom Smp. 202—204° erhalten.

3 β -Succinoxy-6-keto-12 α -acetoxy-ätio-allo-cholansäure-dimethylester (XII).

a) aus V (partielle Hydrierung).

1,24 g 3,6-Diketon (V) wurden mit 245 mg PtO₂ · H₂O in 20 cm³ Eisessig hydriert. Nach 25 Min. wurde die Hydrierung abgebrochen. Die H₂-Aufnahme betrug 220 cm³ (ber. für 1 Mol 182 cm³). Dann wurde wie oben aufgearbeitet. Aus Aceton-Äther-Petroläther krystallisierten 760 mg unreines (VIII); es blieben 520 mg Mutterlauge (C). Durch nochmaliges Umkrystallisieren wurden 350 mg (VIII) vom Smp. 225—235° (A) und 415 mg Mutterlauge (B) erhalten. Succinylierung und Methylierung von (A) gaben 410 mg (XI) vom Smp. 144—146° (siehe oben). Ausbeute auf (V) bezogen 25,6%.

Succinylierung von (B) gab 80 mg Neutralfraktion; aus den Sodauszügen wurde die Säure in Freiheit gesetzt und methyliert. Durch Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther wurden 210 mg feine Prismen (XII) erhalten, die bei 184—186° schmolzen. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{18} = +71,4^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,897$ in Aceton).

9,050 mg Subst. zu 1,0094 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{18} = +0,64^\circ \pm 0,02^\circ$

3,728 mg Subst. gaben 8,820 mg CO₂ und 2,556 mg H₂O (E. T. H.)

C ₂₈ H ₄₀ O ₉ (520,60)	Ber. C 64,59	H 7,74%
	Gef. „ 64,56	„ 7,67%

Aus den Mutterlauen liessen sich noch 30 mg (XI) isolieren. Succinylierung von (C) gab 370 mg Neutralfraktion; die sauren Anteile wurden methyliert und lieferten 50 mg Krystalle, die ein Gemisch von (XI) und (XII) darstellten. Der Ester (XII), das Gemisch von (XI) und (XII) und die Mutterlauen von (B) und (C), zusammen 620 mg, wurden nun vollständig hydriert (siehe unten) und gaben 410 mg (XI) vom Smp. 144—146°. Ausbeute auf (V) bezogen 25,6%. Totalausbeute an (XI) 0,85 g = 53%.

b) aus (XI).

20 mg (XI) vom Smp. 146° wurden in 0,15 cm³ Eisessig gelöst, mit 0,15 cm³ 2-proz. CrO₃-Eisessig-Lösung versetzt und über Nacht stehen gelassen. Dann wurde im Vakuum zur Trockne gedampft und der Rückstand in Äther aufgenommen. Nach üblicher Aufarbeitung erhielt man aus Äther-Petroläther 18 mg (= 90%) Krystalle vom Smp. 188—189°; die Mischprobe mit dem Analysenpräparat gab keine Schmelzpunktserniedrigung.

3 β -Succinoxy-6 β -oxy-12 α -acetoxy-ätio-allo-cholansäure-dimethylester (XI) aus (XII).

175 mg (XII) vom Smp. 185° wurden mit 10 mg PtO₂ · H₂O und 3 cm³ Eisessig unter Normaldruck hydriert. Erst nach 2½ Tagen war die H₂-Aufnahme beendet und die theoretische Menge verbraucht. Es wurde filtriert, eingedampft, in Äther aufgenommen und wie üblich aufgearbeitet. Aus Äther-Petroläther wurden 155 mg (= 88%) (XI) vom Smp. 144—146° erhalten; Mischprobe ebenso.

3 β , 6 β , 12 α -Triacetoxy-ätio-allo-cholansäure-methylester (X).

20 mg (VIII) vom Smp. 237° wurden mit 0,6 cm³ Pyridin und 0,4 cm³ Acetanhydrid über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen und dann 2 Std. auf 100° erwärmt. Nach Eindampfen im Vakuum wurde in Äther aufgenommen und wie üblich aufgearbeitet. Das Triacetat (X) krystallisierte aus Äther-Petroläther in kurzen, dicken Prismen vom Smp. 220°. Zur Analyse wurde eine Probe bei 0,01 mm und ca. 200° subli-

nirt und nochmals aus Äther-Petroläther umkrystallisiert. Der Schmelzpunkt war unverändert. Die spez. Drehung betrug $[\alpha]_D^{17} = +57,7^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,797$ in Aceton).

8,040 mg Subst. zu 1,0094 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{17} = +0,46^\circ \pm 0,02^\circ$

3,686 mg Subst. gaben 8,872 mg CO₂ und 2,692 mg H₂O (E. T. H.)

C₂₇H₄₀O₈ (492,59) Ber. C 65,83 H 8,19%
Gef. ,, 65,69 ,, 8,17%

3β-Succinoxy-6β-mesyloxy-12α-acetoxy-ätio-allo-cholansäure-dimethylester (XIV).

3,9 g (XI) vom Smp. 143—146° wurden durch Abdampfen mit abs. Benzol getrocknet, mit 1,2 cm³ Mesylchlorid in 25 cm³ Pyridin versetzt und 16 Stunden bei 5° stehen gelassen. Die übliche Aufarbeitung gab 4,47 g Rohmesylat, aus dem durch Umkrystallisation aus Äther 3,8 g (= 85%) Blättchen vom Smp. 159—160° erhalten wurden. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{18} = +53,2^\circ \pm 4^\circ$ ($c = 0,507$ in Aceton).

5,120 mg Subst. zu 1,0094 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{18} = +0,27^\circ \pm 0,02^\circ$

3,686 mg Subst. gaben 7,846 mg CO₂ und 2,465 mg H₂O (E. T. H.)

3,565 mg Subst. verbr. 0,605 cm³ 0,02-n. KJO₃ (Bürger)¹⁾ (E. T. H.)

C₂₉H₄₄O₁₁S (600,70) Ber. C 57,98 H 7,38 S 5,34%
Gef. ,, 58,09 ,, 7,48 ,, 5,44%

Aus den Mutterlaugen wurden noch ca. 35 mg Nadeln vom Smp. 180—185° isoliert, die sich als 3β-Succinoxy-6-keto-12α-acetoxy-ätio-allo-cholansäure-dimethylester (XII) erwiesen.

3β-Succinoxy-12α-acetoxy-ätio-cholen-(5)-säure-dimethylester (XV).

3,5 g (XVI) vom Smp. 159—160° wurden im Hochvakuum bei 60—70° getrocknet, mit 15 cm³ Pyridin in ein evakuiertes Bombenrohr eingeschmolzen und 17 Stunden auf 134° erhitzt (siedendes Xylol). Das Pyridin wurde im Vakuum abgedampft und der Rückstand mit Äther aufgenommen. Nach üblicher Aufarbeitung wurden 2,69 g Rohprodukt erhalten, das aus Äther-Petroläther 2,51 g rhombische oder hexagonale Blättchen vom Smp. 122—124° gab. Die Sodauszüge gaben 180 mg Säure, die nach Methylierung noch 135 mg (XV) vom gleichen Schmelzpunkt lieferten. Totalausbeute 90%.

Zur Analyse wurde bei 0,01 mm und 150—200° sublimiert und aus Äther-Petroläther umkrystallisiert: Smp. 124—125°. Die spez. Drehung betrug $[\alpha]_D^{17} = +58,3^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,687$ in Aceton).

6,930 mg Subst. zu 1,0094 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{17} = +0,40^\circ \pm 0,02^\circ$

3,658 mg Subst. gaben 8,92 mg CO₂ und 2,58 mg H₂O (F. W.)

C₂₈H₄₀O₈ (504,60) Ber. C 66,64 H 7,98%
Gef. ,, 66,55 ,, 7,89%

Die Reaktion mit Tetranitromethan war positiv.

3β,12α-Dioxy-ätio-cholen(5)-säure (XVII) aus (XV).

1,78 g (XV) vom Smp. 122—124° wurden mit der Lösung von 1 g KOH in 20 cm³ Methanol 3 Stunden zum Sieden erhitzt. Dann wurde mit Wasser verdünnt, das Methanol im Vakuum entfernt und mit Äther ausgeschüttelt. Die mit Wasser gewaschenen Ätherlösungen gaben beim Eindampfen nur sehr wenig Neutralprodukt. Die alkalischen wässrigen Lösungen wurden mit HCl kongosauer gemacht und mit Äther-Chloroform 3:1 ausgeschüttelt. Die Auszüge wurden 2mal mit wenig Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Es resultierten 990 mg Krystalle vom Smp. 286—290°, die nach Umkrystallisieren aus Dioxan-Aceton bei 292—294° (unter Zersetzung) schmolzen.

¹⁾ K. Bürger, Z. angew. Ch. 54, 479 (1941); 55, 245 (1942).

Die Mutterlauge wurde im Hochvakuum bei 240° Badtemperatur sublimiert und das Sublimat aus Dioxan-Aceton-Äther umkrystallisiert. Es wurden so noch 115 mg Säure (XVII) vom gleichen Schmelzpunkt erhalten. Totalausbeute 94%.

3 β , 12 α -Diacetoxy-ätio-cholen-(5)-säure-methylester (XVI).

173 mg (VIII) vom Smp. 237° wurden mit abs. Benzol abgedampft und mit 0,6 cm³ Mesylchlorid und 2 cm³ Pyridin 18 Std. bei 0°, dann 6 Std. bei Raumtemperatur stehen gelassen. Nach Zugabe von wenig Eis wurde wiederum 2 Std. stehen gelassen, mit Äther ausgezogen und wie üblich aufgearbeitet. Erhalten wurden 240 mg (= 100%) rohes Dimesylat (XIII), das nicht krystallisierte. Es wurde mit 240 mg Silberacetat in 8 cm³ Eisessig eine Std. unter Rückfluss erhitzt, die Lösung im Vakuum zur Trockne gedampft und der Rückstand in Äther aufgenommen. Die übliche Aufarbeitung lieferte ein Produkt, das aus Äther-Petroläther in feinen Nadeln vom Smp. 188–192° krystallisierte. Nach Sublimation im Hochvakuum und erneutem Umkrystallisieren schmolz der reine Ester (XVI) bei 190–192° und zeigte mit Tetranitromethan eine schwache Gelbfärbung. Ausbeute 100 mg = 55%. Die spez. Drehung betrug $[\alpha]_D^{18} = +71.4^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,575$ in Aceton).

5,800 mg Subst. zu 1,0094 cm³; $l = 1$ dm: $\alpha_D^{18} = +0,41^\circ \pm 0,02^\circ$

3,784 mg Subst. gaben 9,618 mg CO₂ und 2,871 mg H₂O (E. T. H.)

C ₂₅ H ₃₆ O ₆ (432,54)	Ber. C 69,42	H 8,39%
	Gef. „ 69,36	„ 8,49%

3 β , 12 α -Dioxy-ätio-cholen-(5)-säure (XVII) aus (XVI).

95 mg (XVI) vom Smp. 190–192° wurden mit 4 cm³ n. methanolischer Natronlauge 2 Std. zum Sieden erhitzt. Die Aufarbeitung, wie oben für (XVII) aus (XV) beschrieben, gab 64 mg Rohkrystalle vom Smp. 286–290°, die nach Umkrystallisieren aus Dioxan-Äther bei 292–294° (unter Braunfärbung) schmolzen.

Die Mutterlauge, gleich behandelt, lieferte 7 mg Krystalle vom gleichen Schmelzpunkt. Totalausbeute 71 mg (= 92%). Die Mischprobe mit der aus (XV) erhaltenen Säure (XVII) gab keine Schmelzpunktserniedrigung.

Die Mikroanalysen wurden teils im mikroanalytischen Laboratorium der Eidg. Techn. Hochschule, Zürich (Leitung W. Manser) (E. T. H.), teils von Hrn. F. Weiser, Basel (E. W.) ausgeführt.

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.